

Statusartikel

Fertilitetsbehandling af mænd med Klinefelters syndrom

Jens Fedder^{1, 2, 3}, Anne Skakkebæk^{4, 5, 6}, Christian Fuglesang S. Jensen⁷ & Claus H. Gravholt^{4, 6, 8}

1) Center for Andrologi & Fertilitetsklinikken, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 3) Fertilitetsklinikken, Regionshospitalet Horsens, 4) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 5) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 6) Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA), Aarhus Universitetshospital, 7) Afdeling for Urinvejssygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 8) Klinik for Hormon- og Knoglesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2025;187:V10240694. doi: 10.61409/V10240694

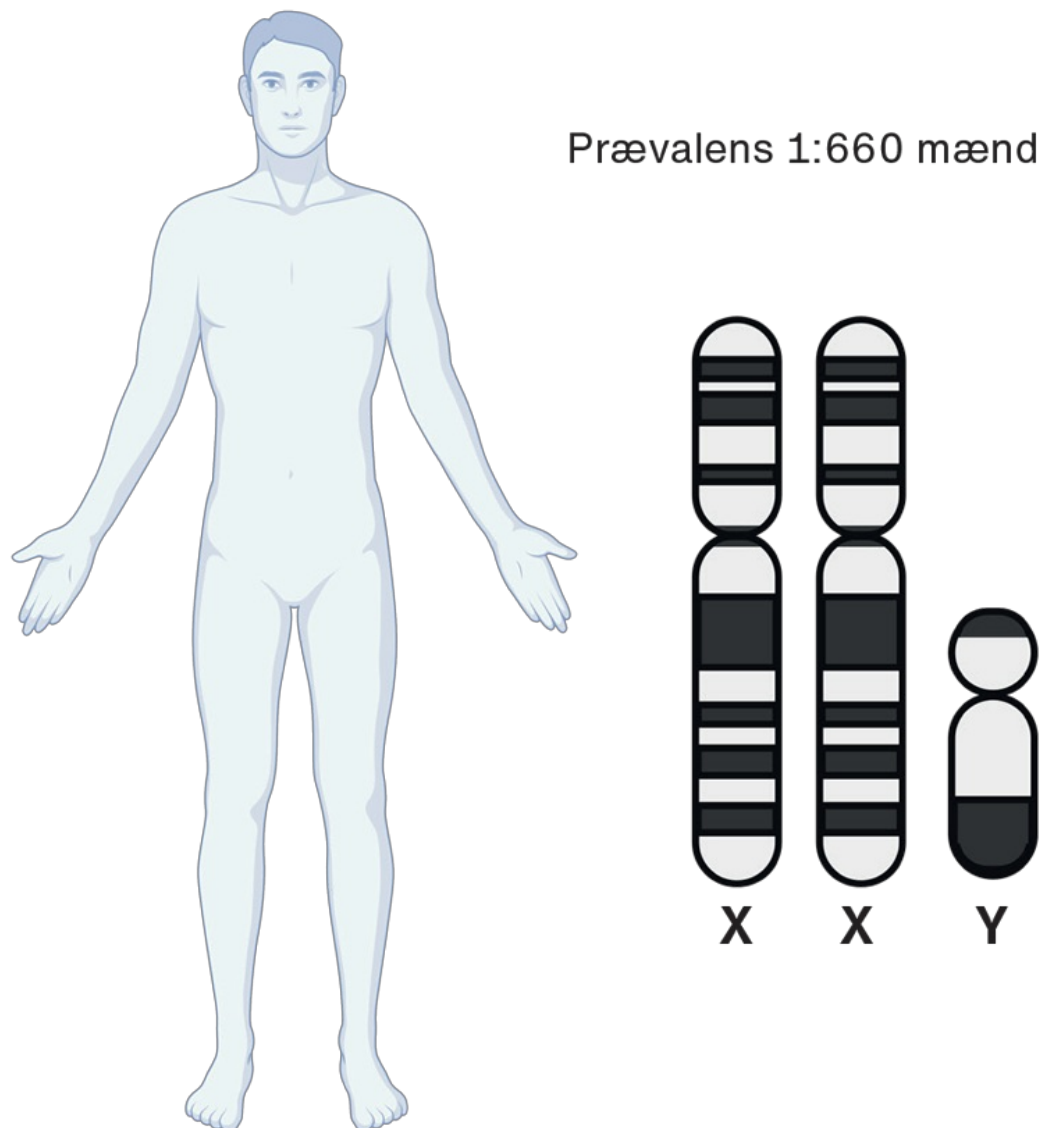
HOVEDBUDSKABER

- Hos 40-45% af mænd med Klinefelter syndrom (KS, 47,XXY-karyotype) kan man finde spermatozoer i testiklerne, selv om næsten alle mænd med KS har azoospermi.
- En betydelig del af mænd med KS kan derfor i dag blive biologiske fædre.
- Da kønscellerne udvikles fra normale cellelinjer, der opstår i testiklerne, er der ikke øget risiko for KS eller andre kromosomafvigelser hos børnene.

Klinefelters syndrom (KS) blev første gang beskrevet i 1942 [1]. Det er den hyppigste kromosomafvigelse hos mennesker og forekommer hos 1:660 nyfødte drenge [2]. Størstedelen af drenge og mænd med KS har karyotypen 47,XXY (**Figur 1**), mens ca. 1/10 har en mosaiktilstand. KS er forbundet med en øget risiko for både somatiske og psykiske sygdomme [3]. I denne statusartikel fokuseres udelukkende på fertilitetsmæssige aspekter.

FIGUR 1 En 47,XXY-karyotype med et ekstra X-kromosom er karakteristisk for mænd med Klinefelters syndrom.

Udført med BioRender.



Indtil slutningen af sidste århundrede var praktisk taget alle par, hvor manden havde KS, henvist til behandling med donorsæd. Siden er det blevet muligt at lave mikroinsemination, hvor en enkelt spermatozo med en tynd pipette føres ind i hver af partnerens oocytter [4], samt udføre mikrodisektion, hvor testiklerne åbnes og undersøges for tilstedeværelse af spermatozoer ved en mikroskopisk testikelspermekstraktion (m-TESE) [5]. Mikroinsemination er en metode, der kun kan udføres i forbindelse med in vitro-fertilisering (IVF), og som muliggør befrugtning, selv om der er ekstremt få spermatozoer. IVF-behandling indebærer, at den kvindelige partner behandles med hormoner og får udtaget oocytter gennem en kanyler, som indføres i æggestokkene via skeden.

Histologisk er testiklerne ved KS domineret af såkaldt Sertoli cell-only-syndrom, hvor tubuli seminiferi udelukkende består af Sertoliceller – men uden tilstedeværelse af spermatozoforstadier. Derudover ses en tiltagende hyalinisering af testikelparenkymet med alderen samt hyperplasi af de androgenproducerende Leydigceller, som ligger mellem tubuli. Dette sammenholdt med ændret testikulær vaskularisering forklarer en øget ratio mellem intratestikulært testosteron og serumtestosteron [6]. Imidlertid kan man ofte finde små foci med normalt kalibrerede tubuli spredt i testiklerne, og i disse vil der ofte være spermatogenese og modne spermatozoer, som er haploide med 23 kromosomer inkl. ét kønskromosom [7].

Der er i litteraturen modstridende resultater med hensyn til mekanismerne bag den sparsomme spermatogenese. Forsøg, hvor man har transplanteret tidlige stadier af XY-kimceller fra mus eller tyre ind i tubuli hos en XXY-recipient af samme art, viste, at XY-kimcellerne kunne gennemgå spermatogenese og udvikle sig til spermatozoer i testiklerne hos XXY-recipienten [8, 9]. Dette indikerer, at den sparsomme spermatogenese skyldes, at celler med XXY ikke kan undergå meiose snarere end en Sertolicelle defekt. Omvendt har man i et nyere humant studium observeret to forskellige typer af Sertoliceller i testiklerne hos mænd med KS [10]. Den ene type af Sertoliceller havde karyotypen 47,XXY, var umodne og fandtes specielt i degenererede tubuli. Disse umodne Sertoliceller udtrykker X-inactive specific transcript (XIST), der normalt findes i Sertoliceller i føtallivet, og som har betydning for X-kromosominaktivering. Den anden type af Sertoliceller havde karyotypen 46,XY og fandtes i de områder, hvor der var fokal spermatogenese. Disse Sertoliceller udtrykte ikke XIST [10]. Fokal spermatogenese i KS-testikler synes således betinget af tab af et X-kromosom i kønscellelinjen og tilsyneladende også i de associerede Sertoliceller, selv om der i litteraturen er modstridende resultater med hensyn til sidstnævnte.

Klinefelters syndrom med ejakulerede spermatozoer

Langt de fleste mænd med KS har azoospermi (ingen spermatozoer i sædvæsken), men i et par studier påvistes et lille antal spermatozoer (< 0,1 mio./ml) i ejakulaterne hos mænd med 47,XXY-karyotype hos hhv. 7% (9 af 130) i alderen 15-23 år [11] og hos 8,3% (7 af 84) i alderen 15-58 år [12]. I en periode på 26 år har vi i Fertilitetsklinikken (Odense Universitetshospital & Regionshospitalet, Horsens) fået henvist i alt 148 mænd med KS. Af disse havde kun fem mænd (3,4 %) i alderen 28-31 år oligozoospermi, mens de øvrige havde azoospermi. Blandt mændene med oligozoospermi har én opnået biologisk faderskab to gange og fået en rask pige og en rask dreng, mens to andre hver har fået en rask pige [12]. En fjerde mand har fået nedfrosset tre ejakulater. På verdensplan er der kun beskrevet lidt over 20 børn undfanget med ejakulerede spermatozoer fra mænd med KS, de fleste ved mikroinsemination [13-15].

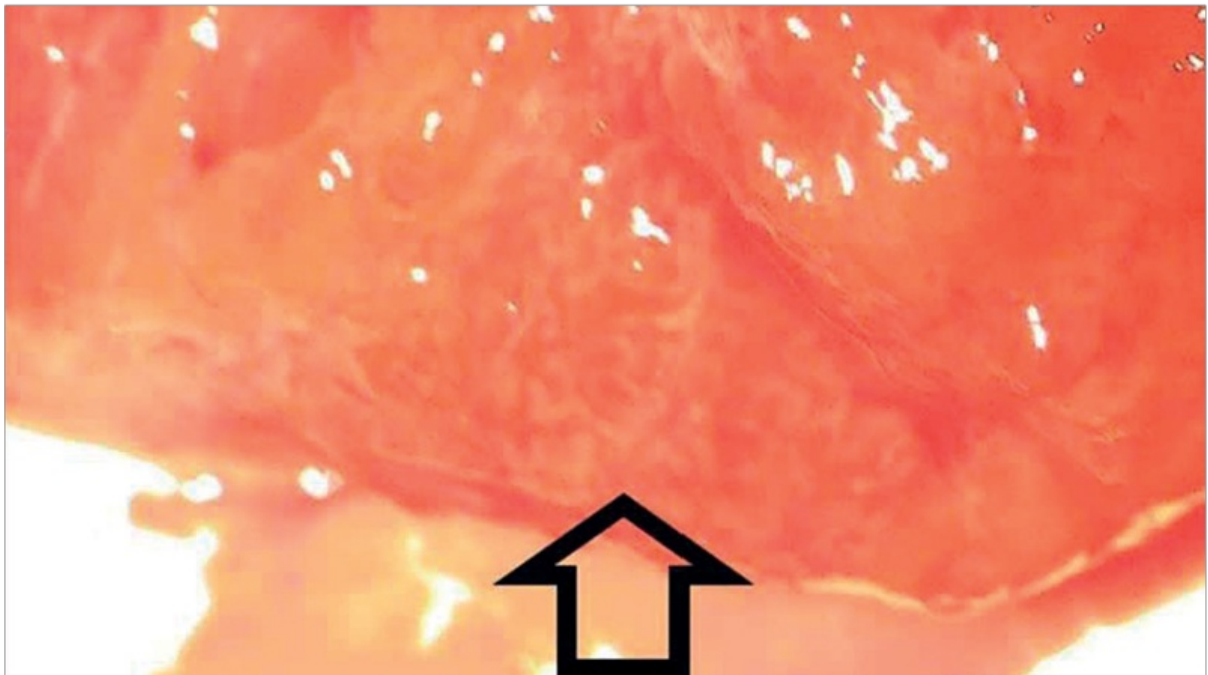
Udtagning af spermatozoer fra testiklerne

Blandt infertile mænd har 10-15% azoospermi [16]. Mænd med azoospermi er en meget heterogen gruppe, hvoraf 10-15% har KS [17, 18]. Mens man ved obstruktiv azoospermi og mange tilfælde med nonobstruktiv azoospermi kan udtage spermatozoer ved en nålebiopsi, er dette sjældent muligt ved KS. Det skyldes, at der i bedste fald kun er små foci med spermatogenese og fuld opmodning af spermatozoer, og sandsynligheden for at ramme sådanne foci ved en nålebiopsi er lav.

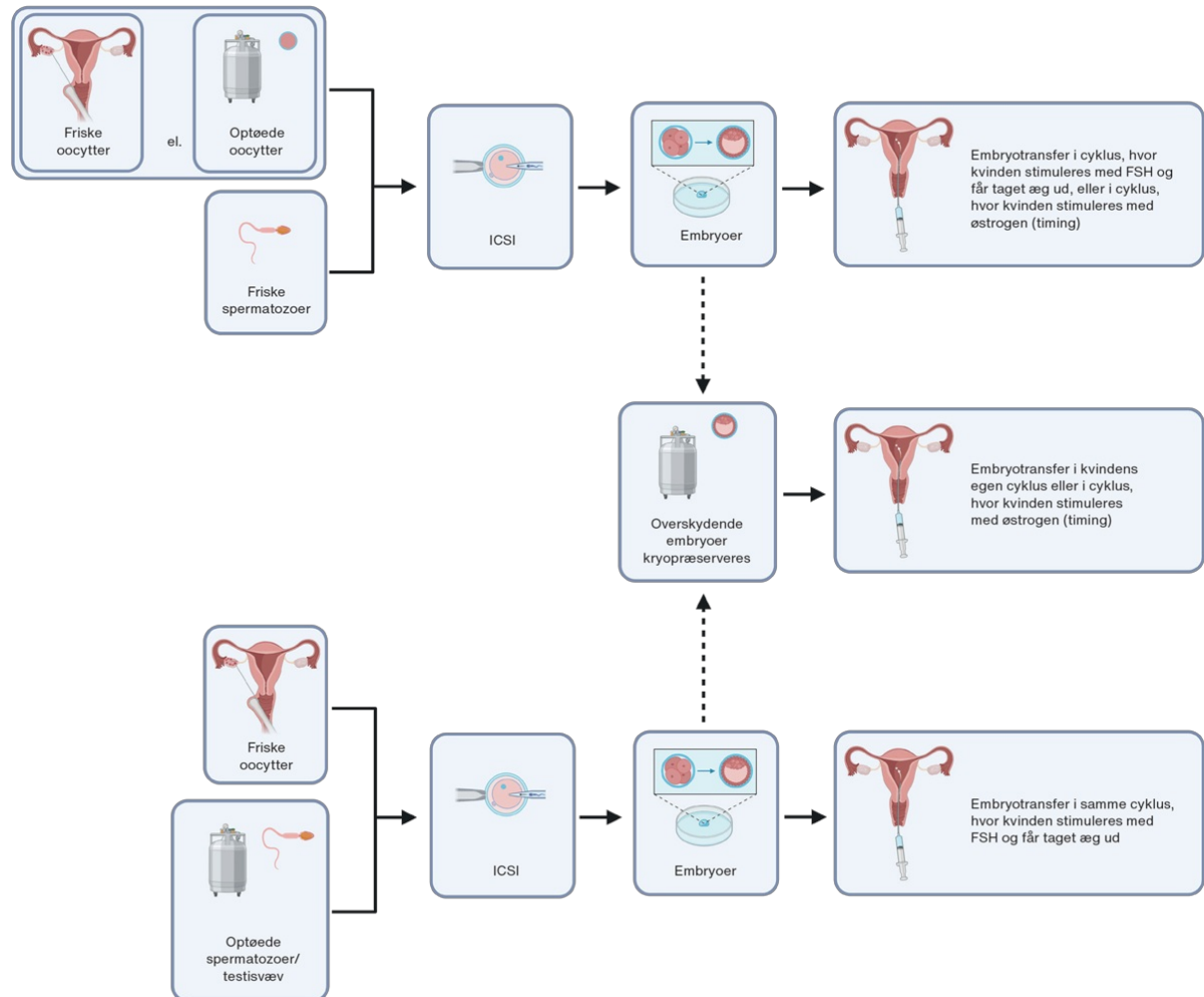
Den mest udbredte kirurgiske teknik til at høste spermatozoer fra testiklerne hos mænd med KS er m-TESE [5]. Ved denne teknik, der normalt foregår i universel anæstesi, åbnes testiklerne, hvorefter testikelparenkymet undersøges under operationsmikroskop. Hos mænd med KS udgøres størstedelen af testikelvævet af slanke, lige tubuli seminiferi omgivet af interstitielt væv. Sådanne tynde tubuli er sædvanligvis opbygget af Sertoliceller – men uden spermatozoer eller spermatozoforstadier.

Hos mange mænd med KS kan man finde små foci med normalt kalibrerede og snoede tubuli (**Figur 2**). Disse kan udtages med mikropincet og undersøges for tilstedeværelse af spermatozoer, som vil kunne bruges direkte til befrugtning af partnerens oocytter ved mikroinsemination, eller de kan kryopræserves (ved -196°C) med henblik på senere anvendelse (**Figur 3**).

FIGUR 2 Udsnit af testikelvæv fra mand med Klinefelters syndrom, som det ses under operationsmikroskop. Pilen peger på et område med normalt kalibrerede tubuli seminiferi.



FIGUR 3 Behandlingsstrategier ved mikroskopisk testikelspermekstraktion hos par, hvor manden har Klinefelters syndrom. Udført med BioRender.



FSH = follikelstimulerende hormon; ICSI = intracytoplasmisk sperminjektion.

Subkapsulær orkiektomi [19], hvor testikelparenkymet fra den ene testikel udtages in toto og undersøges for tilstedeværelse af spermatozoer, har i en periode været anvendt som alternativ til m-TESE. Ved at fjerne den ene testikel, fjernes imidlertid også halvdelen af de Leydigceller, der producerer testosteron. Derfor ses der efterfølgende et testosteronfald af samme størrelsesorden som ved bilateral m-TESE [19].

Strategier for fertilitetsbehandling

Oprindeligt injiceredes friskt udtagne spermatozoer i friskt udtagne oocytter [5]. Udtagning af oocytter kan kun planlægges få dage i forvejen, og det er vanskeligt at planlægge m-TESE med så kort frist. Derfor kryopræserves spermatozoer udtaget ved m-TESE ofte med henblik på at disse kan optøs og injiceres i den kvindelige partners oocytter i forbindelse med ægudtagning på et senere tidspunkt.

Alle strategier har fordele og ulemper (Figur 3). I Vestdanmark har vi indtil for relativt nyligt primært udtaget og kryopræsere oocytter fra den kvindelige partner og så efterfølgende planlagt m-TESE, hvor friskt udtagne spermatozoer injiceres i optøede æg [20, 21]. Baggrunden for dette koncept har været at undgå at udsætte et ofte meget lille antal spermatozoer for unødigt kryopræserving. Hvis der ved m-TESE blev høstet flere spermatozoer, end der var oocytter, er de overskydende spermatozoer dog altid blevet kryopræsere med

henblik på evt. ny behandling med friskt udtage oocytter. Dette giver flere behandlingskombinationer (Figur 3).

Studier har vist, at man kan opnå lige så gode resultater med kryopræservede og optøede spermatozoer som med friske spermatozoer. Hertil kommer, at man ved modellen med friskt udtagne spermatozoer og tidligere udtagne, optøede oocytter udsætter mange kvinder for unødigt hormonstimulation og ægudtagning, idet man ved m-TESE kun finder testikulære spermatozoer hos mindre end halvdelen [22]. Derfor udtages og kryopræserves nu primært spermatozoer fra mandlige patienter med KS i både Øst- og Vestdanmark – og kun ved fund af spermatozoer hormonstimuleres den kvindelige partner efterfølgende med blik på ægudtagning. Der pågår et stort arbejde med at identificere mulige prædiktorer for at finde spermatozoer i testis [22].

Testosteronniveau og hormonel forbehandling forud for mikroskopisk testikelspermekstraktion

Intratestikulært testosteron har stor betydning for spermatogenesisen. Koncentrationen af testosteron i testiklerne er 40-500 gange højere end i blodbanen. Testosteronsubstitutionsbehandling har derimod en negativ indflydelse på spermatogenesisen, idet dette vil nedsætte koncentrationen af intratestikulært testosteron, fordi egenproduktionen vil blive nedsat via en hæmmet udskillelse af det luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH) forårsaget af det eksogent tilførte testosteron.

Mænd med KS og lave testosteronværdier behandles præoperativt med humant choriogonadotropin (hCG) i 3-6 måneder for at bringe testosteron i niveau før udtagning af spermatozoer. HCG ligner LH og virker på de samme receptorer på de interstitielt beliggende Leydigceller, der producerer testosteron. Men da hCG har meget længere halveringstid end LH, er det i klinikken meget lettere at behandle med hCG, som det er tilstrækkeligt at injicere to gange ugentligt for at opnå terapeutisk niveau. Da testosteron-stigningen sekundært hæmmer FSH-sekretionen, suppleres sædvanligvis også med et FSH-præparat, som også stimulerer spermatogenesisen. FSH injiceres tre gange ugentligt. I tilfælde af høj østrogen-/testosteronratio behandles præoperativt med aromatasehæmmere. Der mangler bedre dokumentation for effekten af forbehandling med hCG og aromatasehæmmere på chancen for at finde spermatozoer ved m-TESE.

Graviditeter med spermatozoer fra mænd med Klinefelters syndrom

I et systematisk review, som inkluderede 37 trials, fandtes spermatozoer hos > 40% mænd med KS, og 16% af i alt 1.248 KS-patienter, der fik foretaget forsøg på udtagning af spermatozoer fra testiklerne, fik mindst et levende barn [22]. Denne diskrepans kan enten skyldes, at ikke alle mænd, som har fået udtaget spermatozoer, har anvendt disse til befrugtning, eller at de udtagne spermatozoer har reduceret fertilitetspotentiale. I Danmark, hvor vi har udført m-TESE siden 2015, har vi fundet spermatozoer i testiklerne hos 42% af i alt 93 opererede mænd med KS. Blandt de mænd, som primært har fået kryopræservede testisvæv, har mange par ikke afsluttet deres behandlingsforløb, og adskillige yngre mænd har endnu ingen partner men har fået kryopræservede testisvæv, inden de skulle i androgensubstitutionsbehandling, og derfor kan graviditetsraten for denne gruppe endnu ikke opgøres. For par, hvor man har kryopræservede oocytter fra den kvindelige partner, ligger vores graviditetsrater på internationalt niveau (Tabel 1).

TABEL 1 Succesrater med hensyn til fund af sædceller og børn født af mænd med Klinefelters syndrom og azoospermi efter forudgående nedfrysning af ubefrugtede æg fra den kvindelige partner.

	Fund af spermatozoer, % (n/N)	Børn født, n
Subkapsulær orkiektomi	36 (5/14)	2 ^a
m-TESE	41 (14/34)	8 ^a
Total	40 (19/48)	10 ^a

m-TESE = mikroskopisk testikelspermekstraktion.

a) Nogle mænd/par har fortsat spermatozoer og/eller embryoner kryopræservede og har dermed potentiale til at kunne få (flere) børn.

Med undtagelse af to trillingegraviditeter [23], hvor et foster med 47,XXY-karyotype i hvert tilfælde blev »reduceret«, er der ikke beskrevet børn med KS født af KS-fædre. Baggrunden herfor er, som nævnt i introduktionen, at det formentlig kun er kønsceller med normal 46,XY-karyotype, der kan gennemgå meiosen [7]. Omvendt har man i enkelte studier fundet en øget hyppighed af kønskromosom hyperploidi i spermatozoer fra KS-mænd sammenlignet med mænd med normal karyotype [12, 14]. I de fleste studier har man dog fundet haploid kønskromosombesætning i ~95% spermatozoer [15]. Imidlertid vil der stadig kunne opstå nondisjunction i et X-kromosom i den første meiotiske deling hos mænd med KS (med normal cellelinje) eller i et X-kromosom i første eller anden meiotiske deling hos deres kvindelige partnere. Hvis hyppigheden heraf svarer til hyppigheden i baggrundsbefolkningen, må man forvente, at risikoen for, at en KS-mand får en dreng med KS, er ca. 1:660 som baggrundsbefolkningen.

Fertilitetsbevaring hos mænd med Klinefelters syndrom

Testiklerne hos drenge med KS vokser i puberteten til et volumen på omkring 6 ml, hvorefter en degeneration af Sertoliceller, hyalinisering af tubuli og et tiltagende fald i antallet af kimceller ses [24]. Det kunne derfor forekomme hensigtsmæssigt at høste spermatozoer kort tid efter puberteten. Imidlertid har man kun kunnet identificere spermatozoer i testikelvæv fra mindre end 10% KS-drenge under 16 år [25]. Specielt i to studier fra henholdsvis Frankrig og Belgien, hvor man foretog traditionel testisbiopsi, opnåedes meget nedslående resultater. I et mindre studium fra USA, hvor man anvendte m-TESE, lykkedes det imidlertid at høste spermatozoer hos syv ud af ti unge mænd med KS i alderen 14-22 år. Selv om det er hensigtsmæssigt at kryopræservere spermatozoer, før mænd med KS sættes i testosteronsubstitutionsbehandling, tilrådes udtagning af testikelvæv indtil videre tidligst i de sene teenageår [25].

I et nyere systematisk review påvistes spermatogonier hos 100% i føtallivet og tidlig barndom, og hos præpubertale drenge var der spermatogonier hos 83%, mens sådanne celler kun kunne påvises hos henholdsvis 42,7% og 48,5% omkring puberteten og i voksenlivet [26]. Derfor kunne det forekomme hensigtsmæssigt at tage

en testikelbiopsi allerede tidligt i livet med henblik på at høste stamceller og tidlige spermatozoforstadier til senere modning. Imidlertid diagnosticeres 90% først efter puberteten [2]. Hertil kommer, at man ikke kender evt. negative konsekvenser af at foretage testikelbiopsi tidligt i barndommen, samt at metoder til at udvikle humane spermatozoer fra spermatogonier in vitro [27] eller i f.eks. en dyremodel [28] endnu ikke er fuldt udviklet.

Fremtiden

Den store andel af mænd med KS hos hvem, man ikke finder spermatozoer, eller hvor det ikke lykkes at opnå graviditet efter m-TESE, er fortsat henvist til behandling med donorsæd. Men i et studium fandtes, at ca. 0,5% såkaldte inducerede primordiale stamceller (iPS) fra mus med XXY tabte det ene X-kromosom under dyrkning [29]. Mekanismen er måske den samme som den, der kan observeres in vivo, når der opstår små foci med spermatogenese og sædcelleproduktion i testiklerne hos mænd med KS. Med nyere teknikker er det i dag muligt at fremstille iPS fra f.eks. en hudbiopsi. Hvis også en mindre andel iPS fra mænd med KS skiller sig af med det ene X-kromosom, kan en lille fraktion af normale diploide celler måske udvikle sig til modne spermatozoer i det rette miljø og med de rette påvirkninger [30].

Korrespondance Jens Fedder. E-mail: fedder@dadlnet.dk

Antaget 28. januar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. marts 2025

Interessekonflikter ingen. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V10240694

doi 10.61409/V10240694

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Fertility treatment of men with Klinefelter syndrome

In this review is described, that men with Klinefelter syndrome (KS) usually have azoospermia, and only a few have obtained paternity with ejaculated sperm. In Denmark, we performed surgery (micro-TESE or subcapsular orchiectomy) in 93 men with KS and obtained testicular sperm in 42% (39). More than ten children are now born, and several couples still have sperm and embryos cryopreserved with the potential to increase the live birth rate further. Since sperm in men with KS originate from cell lines with a normal chromosome number, children born with a father with KS usually have a normal karyotype and are healthy.

REFERENCER

1. Klinefelter H, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism and increased excretion of follicle-stimulation hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1942;(2):615-627.
<https://doi.org/10.1210/jcem-2-11-615>
2. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(2):622-6.
3. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M et al. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology and endocrinology.

- Endocrine Rev 2018;39(4):389-423. <https://doi.org/10.1210/jcem-2-11-615>
4. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1993;8(7):1061-6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138192>
 5. Schlegel PN. Testicular sperm extraction microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod. 1999;14(1):131-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.131>
 6. Tüttelmann F, Damm OS, Luetjens CM et al. Intratesticular testosterone is increased in men with Klinefelter syndrome and may not be released into the bloodstream owing to altered testicular vascularization – a preliminary report. Andrology. 2014;2(2):275-81. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00190.x>
 7. Sciarano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. Hum reprod. 2009;24(9):2353-60. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep180>
 8. Lue Y, Liu PY, Erkkila K et al. Transplanted XY germ cells produce spermatozoa in testes of XXY mice. Int J Androl. 2010;33(4):581-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.00979.x>
 9. Joerg H, Janett F, Schlatt et al. Germ cell transplantation in an azoospermic Klinefelter bull. Biol Reprod. 2003;69(6):1940-4. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.020297>
 10. Winge SB, Skakkebaek NE, Aksglaede L et al. X-chromosome loss rescues Sertoli cell maturation and spermatogenesis in Klinefelter syndrome. Cell death dis. 2024;15(6):396. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06792-6>
 11. Rohayem J, Nieschlag E, Zitzman M, Kliesch S. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. Andrology. 2016;4(6):1178-1186. <https://doi.org/10.1111/andr.12249>
 12. Selice R, Mambro AD, Garolla A et al. Spermatogenesis in Klinefelter syndrome. J Endocrinol Invest. 2010;33(11):789-93. <https://doi.org/10.1007/BF03350343>
 13. Crüger D, Toft B, Agerholm I et al. Birth of a healthy girl after ICSI with ejaculated spermatozoa from a man with non-mosaic Klinefelter's syndrome. Hum Reprod. 2001;16(9):1909-11. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1909>
 14. Bielanska M, Tan SL, Ao A. Fluorescence in-situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY male. Hum Reprod. 2000;15(2):440-4. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.2.440>
 15. Yu Y, Xi Q, Jing J et al. Intracytoplasmic sperm injection outcome of ejaculated spermatozoa from a man with mosaic Klinefelter's Syndrome: case report and literature review. J Int Med Res. 2018;46(10):4323-4331. <https://doi.org/10.1177/0300060518788757>
 16. Fedder J. Infertilitet forårsaget af azoospermi. Årsager, undersøgelsesmetoder og behandlingsstrategier. Ugeskr Læger 1999;161:6472-6477.
 17. Fedder J, Fagerberg C, Jørgensen MW et al. Complete or partial loss of the Y chromosome in an unselected cohort of 865 non-vasectomized, azoospermic men. Basic Clin Androl. 2023;33(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12610-023-00212-z>
 18. Fedder J. Prevalence of small testicular hyperechogenic foci in subgroups of 382 non-vasectomized, azoospermic men: a retrospective cohort study. Andrology. 2017;5(2):248-255. <https://doi.org/10.1111/andr.12291>
 19. Fedder J, Gravholt CH, Kristensen SG et al. Testicular sperm sampling by subcapsular orchiectomy in Klinefelter patients: a new simplified treatment approach. Urology. 2015;86(4):744-50. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.06.044>
 20. Fedder J, Milton AM, Jessen E et al. Surgical sperm retrieval rate in men with Klinefelter syndrome is associated with testicular volume – but not with body constitution or Sertoli cell markers. Hum Reprod. 2024;39(supplementum 1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deae108.386>
 21. An G, Zou Z, Flannigan R et al. Outcome of oocyte vitrification combined with microdissection testicular sperm extraction and aspiration for assisted reproduction in men. Med Sci Monit. 2018;24:1379-1386. <https://doi.org/10.12659/msm.909026>
 22. Corona G, Pizzacaro A, Lanfranco F et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2017;23(3):265-275. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx008>
 23. Ron-El R, Strassburger D, Gelman-Kohan S. A 47,XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: case report. Hum Reprod. 2000;15(8):1804-6. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1804>
 24. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F et al. Klinefelter syndrome in adolescence onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2263-70. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031725>

25. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. Hum Reprod. 2016;31(9):1952-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew179>
26. Deebel NA, Galdon G, Zarandi NP et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020;26(1):58-72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz038>
27. Dong L, Kristensen SG, Hildorf S et al. Propagation of spermatogonial stem cell-like cells from infant boys. Front Physiol. 2019;10:1155. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01155>
28. Wang D, Hildorf S, Ntemou E et al. Characterization and survival of human infant testicular cells after direct xenotransplantation. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:853482. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853482>
29. Hirota T, Ohta H, Powell BE et al. Fertile offspring from fertile sex chromosome trisomic mice. Science. 2017;357(6354):932-935. <https://doi.org/10.1126/science.aam9046>
30. Zhu Y, Hu H-L, Li P et al. Generation of male germ cells from induced pluripotent stem cells (iPS cells): an in vitro and in vivo study. Asian J Androl. 2012;14(4):574-9. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.3>
31. *Udvidet referenceliste kan fås hos forfatterne.*